

ВЛИЯНИЕ БЕНФУРАМА НА ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ

В.И. Корниенко, Б.А. Самура, Н.И. Романенко

*Харьковская государственная зооветеринарная академия
Национальный фармацевтический университет (Харьков)
Запорожский государственный медицинский университет*

Введение

В развитых странах среди заболеваний обмена веществ одно из центральных мест занимают нарушения липидного обмена. Липиды содержатся в крови и откладываются в тканях. Они являются важным компонентом клеток и способствуют нормальному функционированию организма. Расстройства обмена жиров, высокий уровень холестерина могут привести к атеросклеротическим заболеваниям коронарных артерий, вызвать сердечный приступ или ишемический инсульт [4, 13, 17]. В группе заболеваний с нарушением липидного обмена основное внимание уделяется гиперхолестеринемии, так как между повышенным уровнем холестерина - липопротеинов низкой плотности и повышенным риском возникновения ишемической болезни сердца (ИБС) существует причинно-следственная связь. В настоящее время важную значимость имеет концентрация общего холестерина в крови в отношении риска смертности от основных заболеваний, связанных с гиперхолестеринемией (ИБС, ишемический инсульт головного мозга) [8, 14]. Снижение концентрации общего холестерина в крови и повышение холестерина – ЛПВП уменьшает прогрессирование патологических состояний [11]. Уменьшение холестерина в крови на 10% приводит к снижению смертности от заболеваний сердца на 20%. Повышение концентрации холестерина-ЛПВП на 0,03 ммоль/л снижает риск коронарной патологии на 2-3%. Вне зависимости от содержания общего холестерина в крови сохраняется зависимость между содержанием холестерина ЛПВП и частотой сердечной патологии [4, 12].

Повышение холестерина ЛПНП выше 2,59 ммоль/л наблюдается при употреблении пищи, богатой животными жирами и холестерином. Гиподинамия, несбалансированное питание способствуют развитию избыточной массы тела, артериальной гипертензии, сахарного диабета и являются факторами, повышающими риск развития ИБС [13, 16].

Концентрации холестерина ЛПВП менее 1,3 ммоль/л и триглицеридов в крови более 2,3 ммоль/л являются прогностическими показателями вероятности смерти от ИБС. Поэтому уровень холестерина-ЛПВП менее 1,3 ммоль/л следует считать более точным прогностическим показателем в отношении смертности от ИБС, чем концентрацию общего холестерина [10, 14].

Уменьшение количества холестерина ЛПНП – является частью программы снижения риска развития сердечно-сосудистой патологии [1, 8]. Отказ от курения приводит к росту уровня холестерина ЛПВП. Аналогичные свойства имеют снижение холестерина ЛПНП, избыточной массы тела и физические нагрузки [5, 13, 15].

Употребление алкоголя до 80 мл в день увеличивает содержание ЛПВП и снижают заболеваемость ИБС. Врач может не рекомендовать пациенту спиртные напитки, однако не следует препятствовать инициативе больного, если его потребности входят в приведенные рамки [8]. Действие гиполипидемических средств должно быть направлено на снижение повышенного уровня ЛПНП, ЛПОНП и увеличение уровня ЛПВП. По этим параметрам лидируют статины, которые эффективны при гиперхолестеринемии, вторичных гиперлипидемиях, развивающихся при нерациональном питании, при почечных и эндокринных заболеваниях, на фоне лечения стероидами, эстрогенами, тиазидными диуретиками [7, 12]. Противопоказаны гиполипидемические средства при нарушениях функции печени, почечной недостаточности, беременности, что снижает их терапевтическую ценность. В связи с этим поиск более эффективных и безопасных препаратов для коррекции липидного обмена является актуальной проблемой экспериментальной фармакологии.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Работа выполнена в соответствии с основным планом научно-исследовательских работ (НИР) Харьковской государственной зооветеринарной академии, Национального фармацевтического университета, Запорожского медицинского университета и является фрагментом НИР по проблеме «Получение, физико-химические свойства, биологическое действие и изучение влияния ксенобиотиков на метаболические процессы» (№ государственной регистрации 0105U002815, шифр ИН 15.00.02.01).

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния курсового назначения бенфурама на липидный обмен при экспериментальной гиперхолестеринемии у лабораторных животных.

Материалы и методы исследования

Исследование проводили на крысах линии Вистар массой 185–215 г. Работу с животными проводили с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации о гуманном обращении с животными (1996). Подопытные крысы были разделены на 3 группы по 6 животных в каждой: 1-я – интактные, 2-я – с экспериментальной гиперхолестеринемией, 3-я – с экспериментальной гиперхолестеринемией на фоне которой вводили бен фурам (внутрижелудочно ежедневно в дозе 50 мг/кг в 9 часов утра, кормление животных проводилось в 12 часов, что снижало вероятность взаимодействия бенфурама с компонентами пищи), 4-я группа – с экспериментальной гиперхолестеринемией на фоне которой вводили препарат сравнения – никотиновую кислоту в дозе 300 мг/кг.

Экспериментальную гиперхолестеринемию моделировали добавлением в пищевую рацион холестерина (4%), 6-метилурацила (12%), подсолнечного масла (25%) на протяжении 14 дней [2]. Для получения крови животных декапитировали под эфирным наркозом. Кровь собирали в чистую пробирку с раствором гепарина, отстаивали 10 мин. и центрифугировали при 3000 об./мин в течение 10 мин. До момента определения плазма хранилась в морозильной камере при температуре -20°C. Липидный спектр сыворотки крови исследовали на биохимическом анализаторе «FP-901» фирмы «Lasistems» (Финляндия). Состояние обмена липидов оценивали по содержанию в сыворотке крови общих липидов, триацилглицеролов (ТГ), общего холестерина и холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности. Содержание общих липидов (ОЛ) в сыворотке крови крыс определяли методом, базирующимся на цветной реакции продуктов распада ненасыщенных липидов с сульфосфосфованилиновым реактивом: триацилглицерола (нейтральных жиров) – колориметрическим методом [3]; общего холестерина (ОХС) по методу Ильяка, холестерина липопротеидов высокой плотности β -(ХС ЛПВП) – методом, основанным на осаждении β -липопротеинов гепарином в присутствии ионов магния в сыворотке крови крыс. Уровень холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП) рассчитывали как ТГ/2,2 ммоль/л. Содержание холестерина липопротеинов низкой плотности рассчитывали по формуле W.T.Fridewald: ХС-ЛПНП=ОХС-(ХС-ЛПВП) – (ТГ/2,2), а коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле: КА=ОХ-(ХС ЛПВП : ХС ЛПОНП) [16].

Экспериментальные данные обрабатывали общепринятыми методами вариационной статистики с использованием программного обеспечения версии Microsoft Office Excel 2003. Достоверность различий между экспериментальными группами оценивали при помощи t-критерия Стьюдента и компьютерной программы «STATISTICA for Windows 6.0» [6, 9].

Полученные результаты и их обсуждение

Результаты исследования влияния бенфурама на показатели липидного обмена у животных с экспериментальной гиперхолестеринемией представлены в таблице 1.

Таблица 1

Влияние бенфурама и никотиновой кислоты на показатели липидного обмена при экспериментальной гиперхолестеринемии

Группы	ОХС (ммоль/л)	ХС-ЛПВП (ммоль/л)	ХС-ЛПНП (ммоль/л)	ХС-ЛПОНП (ммоль/л)	Общие липиды (ммоль/л)	Триацил- глицеролы
I	1,78±0,11	1,49±0,09	0,57±0,13	0,27±0,02	3,20±0,18	0,61±0,06
II	3,76±0,17*	1,16±0,08*	3,36±0,27*	0,70±0,11*	5,16±0,31*	1,54±0,09*
III	2,34±0,18**	1,37±0,21**	1,26±0,09**	0,29±0,03**	4,98±0,32**	0,63±0,04**
IV	2,47±0,16*	1,27±0,19*	1,34±0,12*	0,37±0,08*	5,04±0,19*	0,86±0,07*

Примечание: * – различие достоверно по сравнению с интактными животными ($p < 0,05$); ** – различие достоверно по сравнению с контролем -ЭГ ($p < 0,05$).

Полученные данные свидетельствуют, что у лабораторных крыс 2-й группы, находящейся на 14 суточном атерогенном рационе, была сформирована экспериментальная алиментарная гиперхолестеринемия. В сыворотке крови крыс этой группы наблюдали снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) на 22,2% и повышение уровня липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) в 5,89 раза. Увеличение уровня ХС-ЛПНП может стимулировать отложение образовавшегося выше нормы холестерина на стенках сосудов. Резкое возрастание уровня ХС-ЛПНП может свидетельствовать об отрицательном воздействии ЭГ на липидный обмен. Можно предположить, что, откладываясь на стенках сосудов, частицы ХС ЛПНП приведут к развитию атеросклероза и его осложнений - инфаркта миокарда или ишемического инсульта. Установлена прямая связь между повышением уровня ХС ЛПНП и заболеваемостью ишемической болезнью сердца [1].

У животных 2-й группы с ЭГ также наблюдали увеличение содержания общего холестерина (ОХС) в 2,11 раза и увеличение липопротеидов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП) в 2,59 раза, возрастание общих

липидов в 1,61 раза и триацилглицеролов – в 2,52 раза. Показана прямая зависимость между повышением уровня ХС ЛНП и заболеваемостью ишемической болезнью сердца. Курсовое лечение бенфурамом способствовало повышению уровня липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) на 18,1%, с одновременным снижением содержания общего холестерина на 37,8%, уменьшением содержания ХС-ЛПНП на 22,8%, липопротеидов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП) – на 68,6%, триацилглицеролов на 59,1% и общих липидов на 7,4% по сравнению с животными 2-й группы с ЭГ. Снижение концентрации холестерина-ЛПНП и повышение концентрации холестерина-ЛПВП свидетельствует о лечебном действии бенфурама при экспериментальной гиперхолестеринемии у лабораторных животных [12]. Можно предположить, что механизм действия бенфурама на обмен липидов может быть связан с влиянием на рецепторы липопротеидов низкой плотности [4].

Никотиновая кислота после внутрижелудочного введения в дозе 300 мг/кг вызывала уменьшение содержания общего холестерина (ОХС) в 1,61 раза и увеличение липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) на 9,4%, а также приводила к снижению липопротеидов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП) в 1,89 раза и триацилглицеролов – в 1,79 раза и общих липидов на 6,3%.

Таким образом, проведенные исследования показали, что при экспериментальной гиперхолестеринемии у лабораторных животных под действием бенфурама и препарата сравнения никотиновой кислоты в сыворотке крови наблюдался сдвиг большинства показателей липидного обмена в сторону нормализации.

Выводы

1. При экспериментальной гиперхолестеринемии под действием бенфурама и никотиновой кислоты в сыворотке крови наблюдался сдвиг большинства показателей липидного обмена в сторону нормализации.

2. Бенфурам является перспективным органическим соединением для последующего изучения фармакологических свойств и безопасности с целью создания на его основе эффективного препарата для коррекции липидного обмена.

Литература

1. Возиян П.А. Структурная организация липопротеинов плазмы крови и их взаимодействие с клеткой / П.А. Возиян, Ю.Д. Холодова // Укр. Биохим. журн. - 1989. - Т. 61, № 3. - С. 22-37.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів / За ред. О.В. Стефанова. - К.: Авіцена, 2001. - С. 433-443.

3. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика: справочник в 2-х томах / Под ред. В.С. Камышиной. - [2-е изд.]. - Минск: Интерпрессервис, 2003. - С. 106-177.

4. Климов А.Н. Обмен липидов, липопротеидов и его нарушения / А.Н. Климов, Н.Г. Никульчева. - СПб.: Питер Ком, 1999. - 512 с.

5. Компендиум-2007 – Лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: Морион, 2007. - 2270 с.

6. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - К.: Морион, 2000. - 320 с.

7. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. - [15-е изд., перераб., испр. и доп.]. - М.: Новая волна, 2009. - 1206 с.

8. Сернов Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н. Сернов, В.В. Гацура. - М.: Медицина, 2000. - С. 308-328.

9. Смирнов А.В. Характеристика дислипидемии у больных гломерулонефритом / А.В. Смирнов // Нефрология. - 1998. - Т. 2, № 3. - С. 76-83.

10. Титов В.Н. Атеросклероз как патология полиеновых жирных кислот. Биологические основы теории атерогенеза / В.Н. Титов. - М.: Фонд «Клиника XXI века», 2002. - 495 с.

11. Титов В.Н. Фундаментальная медицина. Различия переноса жирных кислот в липопротеинах очень низкой плотности и низкой плотности и биологические основы коррекции семейных гиперлипидемий / В.Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. - 2005. - № 7. - С. 3-10.

12. Effects of loop diuretics on angiotensin II-stimulated vascular smooth muscle cell growth / P. Muniz, A. Fortunato, G. Zalba [e.a.] // Nephrol. Dial. Transplant. - 2001. - Vol. 16, № 1. - P. 14-17.

13. Castello I.B. Hyperlipidemia. A risk factor for chronic allograft dysfunction / I.B. Castello // Kidney Int. - 2002. - Vol. 61, № 63. - P. 1964-1976.

14. Castrop H. Modulation of adenosine receptor expression in the proximal tubule: a novel adaptive mechanism to regulate renal salt and water metabolism / H. Castrop // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. - 2008. - Vol. 295, № 1. - P. 35-36.

15. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease / R. Ross // New Engl. J. Med. - 1999. - Vol. 340. - P. 115-126.

16. Ross R. Atherosclerosis: a question of endothelial integrity and growth control of smooth muscle / R. Ross // The Harvey Lectures. - 1983. - Ser. 77, № 4. - P. 161-181.

Резюме

Корнієнко В.І, Самура Б.А., Романенко Н.І. Вплив бенфураму на ліпідний обмін при експериментальній гіперхолестеринемії.

Експериментальна гіперхолестеринемія у тварин супроводжувалася зниженням рівня ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) на 22,2% з одночас-

ним збільшенням вмісту загального холестерину (ЗХС) в 2,11 рази, підвищенням рівня ліпопротеїдів низької щільності (ХС-ЛПНЩ) в 5,89 рази, ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС-ЛПДНЩ) в 2,59 рази, загальних ліпідів в 1,61 рази і триацилгліцеролів в 2,52 рази. Проведене лікування експериментальної гіперхолестеринемії бенфурамом сприяло підвищенню рівня ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) на 18,1% з одночасним зниженням в плазмі крові шурів вмісту загального холестерину на 37,8%, зменшенням вмісту ХС-ЛПНЩ на 22,8%, ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС-ЛПДНЩ) – на 68,6%, триацилгліцеролів на 59,1% та загальних ліпідів на 3,5% у порівнянні з ЕГ. Бенфурам є перспективною сполукою для подальшого вивчення специфічної активності з метою створення ефективного препарату для регуляції ліпідного обміну.

Ключові слова: бенфурам, експериментальна гіперхолестеринемія, ліпідний обмін, нікотинова кислота.

Резюме

Корниенко В.И., Самура Б.А., Романенко Н.И. Влияние бенфурама на липидный обмен при экспериментальной гиперхолестеринемии.

Экспериментальная гиперхолестеринемия у животных сопровождалась снижением уровня липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) на 22,2% с одновременным увеличением содержания общего холестерина (ОХС) в 2,11 раза, повышением уровня липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) в 5,89 раза, липопротеидов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП) в 2,59 раза, общих липидов в 1,61 раза и триацилглицеролов в 2,52 раза. Проведенное лечение экспериментальной гиперхолестеринемии бенфурамом способствовало повышению уровня липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) на 18,1% с одновременным снижением в плазме крови крыс содержания общего холестерина на 37,8%, уменьшением содержания ХС-ЛПНП на 22,8%, липопротеидов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП) – на 68,6%, триацилглицеролов на 59,1% и общих липидов на 3,5% по сравнению с ЭГ. Бенфурам является перспективным веществом для дальнейшего изучения специфической активности с целью создания эффективного препарата для регуляции липидного обмена.

Ключевые слова: бенфурам, экспериментальная гиперхолестеринемия, липидный обмен, никотиновая кислота.

Summary

Kornienko V.I., Samura B.A., Romanenko N.I. Benfuram's effect on lipid metabolism under experimental hypercholesterolemia conditions.

Experimental hypercholesterolemia in animals was accompanied by the reduce of the high density lipoproteins (HDL-C) level by 22.2% with a simultaneous increase in total cholesterol (TC) of 2.11 times, increased of low density lipoprotein (LDL-C) levels in 5.89 times and very low density lipoproteins (LDL-VLDL) by 2.59 times, the common lipid in 1.61 times and in 2.52 times for triacylglycerols. The treatment of the experimental hypercholesterolemia by benfuram helped to raise the high density lipoprotein (HDL-C) level by 18.1% with a simultaneous decrease of total cholesterol by 37.8% in rat plasma, decrease in the LDL-C amount by 22.8%, very low density lipoproteins (VLDL-cholesterol) - 68.6%, triacylglycerol 59.1%, total lipids for 3.5% in comparison with EH. Benfuram is a promising substance for further search of the specific activity with the purpose to create an effective drug for the lipid metabolism regulation.

Key words: benfuram, experimental hypercholesterolemia, lipid metabolism, nicotinic acid.

Рецензент: д.вет.н., проф. І.О. Жукова

УДК 615.242:615.014.22:615.454.1

РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ГЕЛЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГІНГІВІТІВ

В.С. Портянко, Св.М. Коваленко

Національний фармацевтичний університет (Харків)

Вступ

Гінгівіт - запальне захворювання ясен, характеризується гіперемією, набряком та кровоточивістю ясен при мінімальній травмі. Найбільш частою причиною гінгівіту є недотримання гігієни порожнини рота, внаслідок чого утворюється зубна бляшка (колонії мікроорганізмів, міцно пов'язані з поверхнею зуба) [8, 9, 10, 17, 18, 19]. Ще, у виникненні гінгівіту, значну роль відіграють такі чинники, як патологія прикусу, зубний камінь (кальцифіцирована зубна бляшка). В цих категоріях хворих хвороба зазвичай протікає важче у зв'язку з гормональними змінами в організмі. Також, гінгівіт може бути ознакою системного захворювання, наприклад: герпесу, алергії, авітамінозу, лейкопенії, що виснажує хворих [11, 12, 13, 14].

Розробка сучасних лікарських засобів зовнішньої дії для лікування запальних захворювань пародонту - гінгівіту – є актуальною проблемою стоматології [1, 3, 4]. Це зв'язано з масовим поширенням цієї патології, особливо у осіб молодого віку. Гінгівіт завжди передуює більш тяжкому запально-деструктивному враженню пародонту – хронічному пародонтиту [15, 16, 17]. Тому профілактика останнього обумовлена ефективністю лікування запальних змін пародонтиту – гінгівіту [18, 19, 20].

З метою розробки сучасного гелю місцевої дії для лікування гінгівітів, нами було обрано, у якості активних речовин: відомий антибактеріальний компонент – триклозан [8], амінокапронова кислота (основна дія - гемостатична) та ефірна олія лаванди, яка виявляє високу протизапальну, бактерицидну, регенеруючу активність [5, 6, 7].

Розробляемий стоматолічний препарат місцевої дії планується використовувати в галузі стоматології, відповідно, виникає певний ряд вимог щодо властивостей основи-носія [2, 21]:

- необхідно забезпечити значення рН, близьке до слизової оболонки порожнини рота та помірна осмотична активність;